

ÜBER DEN EINFLUSS VON
DIPHENYLHYDANTOIN-NATRIUM
AUF DIE STROPHANTHINWIRKUNG
AM ISOLIERTEN, PERFUNDIERTEN
MEERSCHWEINCHENHERZEN

PETER W. THEOBALD

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0016

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes-Guten-
berg-Universität Mainz

ÜBER DEN EINFLUSS VON DIPHENYLHYDAN-
TOIN-NATRIUM AUF DIE STROPHANTHINWIR-
KUNG AM ISOLIERTEN , PERFUNDIERTEN
MEERSCHWEINCHENHERZEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der Me-
dizin der Johannes-Gutenberg-Univer-
sität Mainz, den Medizinischen Fach-
bereichen

vorgelegt von

Peter W. Theobald

aus Mainz-Bischofsheim

Mainz, im Mai 1973



DEKAN DES FACH-
BEREICHES 06:

Professor Dr. U. Wollert

REFERENT:

Professor Dr. W. Klaus

KORREFERENT:

Professor Dr. G. Kuschinsky

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Fragestellung</u>	3
3. <u>Methoden</u>	5
3.1. Versuchsaufbau	5
3.1.1. Messung der mechanischen Aktivität	5
3.1.1.1. Präparation des Herzens	5
3.1.1.2. Versuchsanordnung	6
3.1.1.3. Registrierung der mechanischen Aktivität	6
3.1.2. Messung der Kaliumnettoverschiebungen	6
3.2. Versuchsablauf	7
3.3. Lösungen	8
3.4. Versuchsauswertung	8
3.4.1. Das Mechanogramm	8
3.4.2. Die Kaliumbilanz	9
3.4.3. Statistik	9
4. <u>Ergebnisse</u>	11
4.1. Versuche mit Diphenylhydantoin	11
4.1.1. Wirkung auf das Mechanogramm	11
4.1.2. Wirkung auf die Kaliumbilanz:	12
4.1.2.1. Bei kumulativer Versuchsdurchführung	12
4.1.2.2. Kaliumnettoaufnahme unter Diphenylhydantoin-Natrium in Einzelversuchen	13
4.1.3. Zeitverlauf der Kaliumbilanz unter Diphenylhydantoin-Natrium in Einzelversuchen	15
4.2. Versuche mit Strophanthin ohne und mit Diphenylhydantoin-Natrium	19
4.2.1. Wirkung auf das Mechanogramm	19
4.2.2. Wirkung auf die Kaliumbilanz	21

		Seite
4.3.	Wirkung von Diphenylhydantoin-Natrium auf die Toxizität von Strophanthin	23
4.3.1.	Verschiebung der Toxizitätsgrenze von Strophanthin bei Vorbehandlung mit Diphenylhydantoin-Natrium	23
4.3.2.	Aufhebung der Strophanthintoxizität durch Gabe von Diphenylhydantoin-Natrium	24
5.	<u>Diskussion</u>	26
5.1.	Diphenylhydantoin-Natrium-Wirkung auf die myokardiale Kontraktionskraft	26
5.2.	Diphenylhydantoin-Natrium-Wirkung auf die myokardiale Kaliumbilanz	27
5.3.	Strophanthin-Wirkung auf Funktion und Kaliumbilanz des Herzens	28
5.4.	Kombinierte Anwendung von Strophanthin und Diphenylhydantoin-Natrium	30
6.	<u>Zusammenfassung</u>	34
7.	<u>Anhang</u> Tabellen zu den Abbildungen 1 - 8	37
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	43
9.	Lebenslauf	50

1.

Einleitung

Seit 1938 ist durch die Untersuchungen von MERRIT und PUTMAN die antikonvulsive Wirkung von Diphenylhydantoin (DPH) in der Therapie der Epilepsie bekannt. Erst 1950 wurde von HARRIS und KOKERNOT auch eine kardiale Wirkung entdeckt. In Versuchen, bei denen eine Koronarligatur am Hundeherzen auf ischämischem Wege ventrikuläre Tachykardien erzeugte, vermochte DPH diese zu unterdrücken. Diese Beobachtung unterstützte die Vermutung, daß Beziehungen in der Pathogenese von zerebralen motorischen Anfällen und paroxysmaler Tachykardie bestehen: Beide sind mit DPH zu beherrschen. In Übereinstimmung hiermit steht der von NITSCH und KARG (1964) veröffentlichte Befund, wonach unter einer antiepileptischen Anfallstherapie mit DPH vorher bestehende Extrasystolen nicht mehr auftraten, bei DPH-Entzug sich aber wieder einstellten.

Von besonderem Interesse wurde in unserer Zeit die antiarrhythmische DPH-Wirkung bei der Behandlung toxischer Auswirkungen einer Digitalistherapie: Bereits 1954 berichteten die amerikanischen Autoren MOSEY und TYLER über eine erfolgreiche Therapie von digitalisinduzierten ventrikulären Arrhythmien mit DPH an nicht narkotisierten Hunden. 1965 erreichten LANG ET AL. bei Digitalisüberdosierung im Tierversuch mit i.v. Injektionen von 15 mg DPH/kg Körpergewicht eine Senkung der Mortalität von 60 % auf 5 %. Ebenfalls 1965 konnte auch in klinischen Versuchen die günstige Wirkung von DPH bei Digitalisüberdosierung gezeigt werden: CONN behandelte 24 Patienten mit 250 mg DPH i.v., BERNSTEIN applizierte 3 x 100 mg DPH täglich oral.

Die Wirkung der Digitalisglykoside erklärten SZENT-GYÖRGY (1953) und HAJDU (1952, 1953, 1959) mit einer Veränderung des intrazellulären Ionenmilieus, beson-

ders mit einer Verminderung des intrazellulären Kaliumgehaltes. Analoge Ergebnisse berichteten z. B. HELLEMS ET AL. (1955), SCHREIBER (1956), REGAN ET AL. (1959) und HOLLAND (1960).

Die Beziehungen zwischen myokardialen Kaliumhaushalt und der Digitaliswirkung sind zwar komplizierter als zunächst vermutet wurde, sie sind jedoch zumindest im toxischen Dosierungsbereich ganz ausgeprägt. KLAUS, KUSCHINSKY und LÜLLMANN (1961) fanden durch Flux-Messungen mit $^{42}\text{K}^+$ an isolierten Meerschweinchenvorhöfen, daß therapeutische Konzentrationen von Digitoxigenin keinen Einfluß auf intrazelluläre Kalium, Natrium- und Kalziumkonzentrationen hatten. Toxische Digitoxigeninkonzentrationen hemmten den Kalium-Influx und steigerten den Kalium-Efflux auf etwa das Doppelte. Daraus folgerte man, daß die positiv inotrope Wirkung des Digitoxigenin nicht auf eine Hemmung des aktiven Ionentransportes bzw. eine Verminderung des intrazellulären Kaliumgehaltes zurückzuführen ist. Auch in Arbeiten von REITER (1956) und LEE ET AL. (1961) wird ein Kaliumnettoverlust aus Herzmuskelzellen erst beim Auftreten toxischer Zeichen beobachtet, jedoch nicht unter therapeutischen Digitaliskonzentrationen. Eine Verminderung des Kaliumgradienten (und Erhöhung des Natriumgradienten) ist Ausdruck der toxischen Schädigung durch Digitalis. Eine zusammenfassende Darstellung dieser Beziehungen findet sich bei KLAUS (1964) sowie LEE und KLAUS (1971).

2. Fragestellung

Aufgrund der engen Zusammenhänge zwischen dem myokardialen Kaliumhaushalt und der Digitaliswirkung erscheint nun die Fragestellung interessant, inwieweit die antagonistische Wirkung von DPH über eine Beeinflussung des myokardialen Kaliumhaushaltes erklärt werden kann. Dabei war zu klären, in welcher Weise DPH allein bereits den Kaliumaustausch beeinflusst und welche Veränderungen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Digitalis stattfinden.

Hierzu wurde am Mechanogramm des isolierten, perfundierten Meerschweinchenherzmuskels die Konzentrationswirkungskurve für den inotropen Effekt von Diphenylhydantoin-Natrium (DPH-Na) aufgestellt und gleichzeitig flammenphotometrisch die a.-v.-Differenz für Kalium bestimmt, um Aussagen über die Beeinflussung der myokardialen Kaliumbilanz zu gewinnen. Anschließend wurden entsprechende Messungen bei Einwirkung von Strophanthin mit und ohne Anwesenheit von DPH-Na vorgenommen. Durch dieses Vorgehen sollten folgende Fragen geklärt werden:

- a) Welche Eigenwirkung hat DPH-Na in verschiedenen Konzentrationen am Mechanogramm?
- b) Welche Veränderungen lassen sich dabei in der Kaliumbilanz nachweisen?
- c) Wie verläuft unter vergleichbaren Bedingungen die Konzentrationswirkungskurve für den inotropen Effekt von Strophanthin ohne Zusatz von DPH-Na und bei Anwesenheit verschiedener DPH-Na-Konzentrationen?
- d) Wie verhält sich die Kaliumbilanz unter diesen Bedingungen, mit und ohne DPH-Na-Anwesenheit?

- e) Wie verändert sich die Toxizitätsschwelle für Strophanthin am Meerschweinchenherzmuskel bei der Applikation verschiedener DPH-Na-Konzentrationen?

3. Methoden

3.1. Versuchsaufbau

Um Aussagen über die Beeinflußbarkeit des Meerschweinchenherzmuskels durch die in Kapitel 3.3 angeführten Substanzen (DPH-Na und Strophanthin) zu gewinnen, wurde die mechanische Aktivität sowie die Kaliumbilanz isolierter perfundierter Meerschweinchenherzen unter den verschiedenen Bedingungen ermittelt.

3.1.1. Messung der mechanischen Aktivität

Zur Erfassung des kontraktilen Verhaltens isolierter Meerschweinchenherzmuskeln benutzte ich die Langendorffsche Apparatur. An diese Apparatur schloß ich einen präparierten Meerschweinchenherzmuskel nach Kanulierung der Aorta an und perfundierte diesen mit Tyrodelösung.

3.1.1.1. Präparation des Herzens

Die zur Präparation verwendeten Meerschweinchen (Gewicht 250 - 320 g) erhielten eine intraperitoneale Injektion von 0,5 ml Heparinlösung (20 mg/ml) und wurden 10 Minuten später durch Genickschlag getötet. Die Präparationszeit betrug ca. 2 Minuten. Nach Eröffnung des Thorax entfernte ich das Perikard, durchtrennte die aufsteigende Aorta unterhalb des Arcus aortae und die Vv. pulmonales mit den dorsalen Teilen der Vorhöfe. Das freigelegte Herz wurde dem Thorax entnommen und in einer mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) durchperlten Tyrodelösung weiterpräpariert. In den Aortenstumpf schob ich nun eine Perfusionskanüle ein, die als Verbindungsstück zu der Langendorffschen Apparatur diente. Diese Kanüle

wurde mit einem Seidenfaden am Aortenstumpf fixiert.

3.1.1.2. Versuchsanordnung

Die Langendorffsche Apparatur wies zwei Säulen auf, über die dem Herzmuskelpräparat die Tyrodelösung unter einem hydrostatischen Druck von 50 cm H₂O zugeführt wurde. Zum Wechsel des Perfusionsmediums und zur Äquilibration konnte jeweils eine der beiden Säulen benutzt werden. Da die Aortenklappen während des Versuchs geschlossen waren, wurden die Koronararterien immer mit konstantem Druck perfundiert. Die Temperatur des Perfusionsmediums regulierte ein Heizungssystem mit einem Wasserumlaufthermostat auf $37 \pm 1/2^{\circ}$ C ein. Die Reizfrequenz (3,2 Impulse/sec) wurde dem Herzen über Silberelektroden vorgegeben, die nahe der Herzbasis spannungsfrei fixiert waren. Es handelte sich um Rechteckimpulse von 4 msec Dauer und einer Spannung von 50 Volt.

3.1.1.3. Registrierung der mechanischen Aktivität

Die Aktionen des linken Ventrikels wurden über einen isotonischen Meßwertaufnehmer nach Verstärkung durch einen Sanborn-Direktschreiber registriert. Das Herzmuskelpräparat stand unter einer Vorspannung von 1 g.

3.1.2. Messung der Kaliumnettoverschiebungen

Die Kaliumbestimmung wurde flammenphotometrisch mit einem Eppendorf-Gerät durchgeführt. Dabei bestimmte ich jeweils die Kaliumdifferenz der einzelnen Proben (= über 1 min gesammelte Perfusionslösung) zum Ausgangswert in der frischen Tyrodelösung. Durch diese Methode wurde die arteriovenöse Differenz des Kali-

um ermittelt (SARNOFF ET AL., 1966). Bei einigen Versuchen wurde mit Hilfe eines automatischen Sammelgerätes jede Minute eine Probe entnommen. Diese Proben ermöglichten neben der Kontrolle der Kaliumverschiebungen auch eine fortlaufende Beobachtung des koronaren Durchflusses.

3.2. Versuchsablauf

Nach Präparation und Kanulierung des Herzmuskelpräparates perfundierte ich mit Kontrolltyrodelösung bis sich eine gleichbleibende Kontraktionsamplitude eingestellt hatte (30 ± 5 min). Danach wurde auf die erste Wirkkonzentration der jeweiligen Substanz umgeschaltet, die mindestens 5 Minuten lang unter konstanter Begasung (mit Carbogen) in der zweiten Säule bereitstand. Bei diesem kumulativen Versuchsablauf erhielt der Herzmuskel ansteigende Dosen der Testsubstanz. Jede Konzentration wirkte so lange ein, bis im Mechanogramm ein Gleichgewichtszustand zu erkennen war. Diese variable Einwirkzeit (15 - 30 min) der Substanzen war abhängig: (a) von der Art der Wirksubstanz, (b) von ihrer Konzentration, (c) von der Überlagerung durch eine zweite Wirksubstanz und (d) vom Meerschweinchenherzmuskel.

Als Kriterien für den Abbruch eines Versuches (Toxizitätsgrenzen) wurden gewählt: (a) Kontraktionsamplitude praktisch gleich Null oder (b) Kontraktorentwicklung oder (c) Extrasystolie. Am Ende des Versuchs wurde der Herzmuskel an der Basis von den Vorhofresten befreit und nach Aufschneiden der Ventrikelwand 2 Minuten zwischen zwei Filterpapierblättern getrocknet. Danach bestimmte ich das Feuchtgewicht. Nach weiteren 24 Stunden im Trockenschrank (120° C) wurde das Trockengewicht ermittelt.

3.3. Lösungen

Die zur Perfusion verwendete Tyrodelösung wurde kurz vor Versuchsbeginn aus drei Stammlösungen hergestellt:

Stamm I :	200	g NaCl	ad 1000 ml Aqua dest.
	10	g KCl	ad 1000 ml Aqua dest.
	5	g CaCl ₂	ad 1000 ml Aqua dest.
	2,5	g MgCl ₂	ad 1000 ml Aqua dest.
Stamm II :	50	g NaHCO ₃	ad 1000 ml Aqua dest.
Stamm III:	6,48	g NaH ₂ PO ₄ + 2 H ₂ O	ad 1000 ml Aqua dest.

Zur Herstellung von 1000 ml Tyrodelösung mischte ich 40 ml Stamm I, 20 ml Stamm II und 10 ml Stamm III. Als Zusätze verwendete ich 1,8 g Glukose sowie 1,9 mm einer 10^{-2} molaren Titriplex III Lösung. Für die verschiedenen Versuchsreihen pipetierte ich dieser Tyrodelösung eine 10^{-3} molare Stammlösung DPH-Na und/oder eine 10^{-3} molare Stammlösung von g-Strophanthin zu und füllte auf 1000 ml mit Aqua dest. auf.

Diphenylhydantoin mußte in Form des wasserlöslichen Natriumsalzes (5,5-Diphenylhydantoin-Natrium, Mol.-Gew. 274,3) gegeben werden, da in Vorversuchen mit der alkohollöslichen Reinsubstanz keine exakten Messungen möglich waren.

3.4. Versuchsauswertung

3.4.1. Das Mechanogramm

Die auf dem Sanborn-Direktschreiber aufgezeichnete Kontraktionsamplitude des linken Ventrikels, die durch Perfusion mit Tyrodelösung (ohne Zusätze) erreicht wurde, sollte per definitionem 100 % betragen.

Unter der Einwirkung der beiden Testsubstanzen stellten sich mit steigender Dosis zunehmend negativ- oder positiv inotrope Effekte ein.

3.4.2. Die Kaliumbilanz

Zur Auswertung der Kaliumnettoverschiebungen wurde zunächst die arteriovenöse Differenz des Kalium ($\mu\text{M/ml}$) herangezogen. Da die Höhe der Kaliumverschiebungen auch vom Durchfluß des Perfusats und dem Herzgewicht (gemessen wurde das Trockengewicht) abhängig ist, wurde folgende Bilanzformel aufgestellt:

$$\Delta K = \frac{([K^+]_{Ktr} - [K^+]_{Probe}) \cdot DF}{TG}$$

$[K^+]_{Ktr}$ = Kaliumkonzentration der Tyrodelösung ($\mu\text{M/ml}$) vor Durchfluß durch das Meerschweinchenherz

$[K^+]_{Probe}$ = Kaliumkonzentration der Probe ($\mu\text{M/ml}$) nach Durchfluß durch das Meerschweinchenherz

DF = Durchfluß (ml/min)

TG = Trockengewicht des Herzmuskels (g)

ΔK = Standardisierte Kaliumnettoverschiebung

$$\frac{\mu\text{ M}}{\text{g} \cdot \text{min}}$$

3.4.3. Statistik

a) Pro Versuch und Konzentration wurde der Mittelwert, die Standardabweichung und der Fehler des Mittel-

wertes mit Hilfe nachstehender Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x^2 - \frac{\sum_{i=1}^n x^2}{n}}{n - 1}}$$

$$S_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- b) Die Mittelwertskurve mit den Standardfehlern wurde in Abhängigkeit von der Konzentration des DPH-Na und/oder Strophanthin als Dosiswirkungskurve graphisch dargestellt.
- c) Es wurde die 95 % Vertrauensgrenze (Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen) für den wahren Mittelwert μ nach folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} - t_{0,05,n-1} \cdot S_{\bar{x}}$$

$$\bar{x} + t_{0,05,n-1} \cdot S_{\bar{x}}$$

4. Ergebnisse

4.1. Versuche mit Diphenylhydantoin

4.1.1. Wirkung auf das Mechanogramm

Nachdem durch eine Reihe von Vorversuchen eine einheitliche Methode für den Versuchsablauf festgelegt war, wurde die Dosiswirkungskurve der Testsubstanz DPH-Na aufgestellt (Abb. 1).

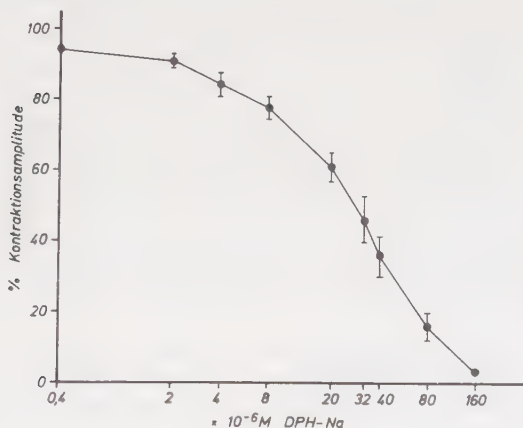


Abb. 1

Die Wirkung steigender Konzentrationen von DPH-Na auf die Kontraktionsamplitude des Meerschweinchenherzens (in % des Ausgangswertes). Angegeben sind Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen aus fünf Einzelversuchen.

Unter der Einwirkung der Substanz stellte sich mit steigender Dosis ein zunehmender negativ inotroper Effekt ein. Dieser betrug bei der DPH-Na-Konzentration $4 \cdot 10^{-7}$ M rund 6 %, bei $2 \cdot 10^{-5}$ M rund 55 % und bei $1,6 \cdot 10^{-4}$ M ca. 97 %. Am Ende der Versuche konnte durch Perfusion mit Kontrolltyrolerlösung wie-

der eine Zunahme der Kontraktionsamplitude beobachtet werden.

4.1.2. Wirkung auf die Kaliumbilanz:

4.1.2.1. Bei kumulativer Versuchsdurchführung

Parallel hierzu habe ich Kaliummessungen im Perfusat vorgenommen. Die Ergebnisse der Berechnungen zeigten aber einen unerwarteten Kurvenverlauf (Abb. 2).

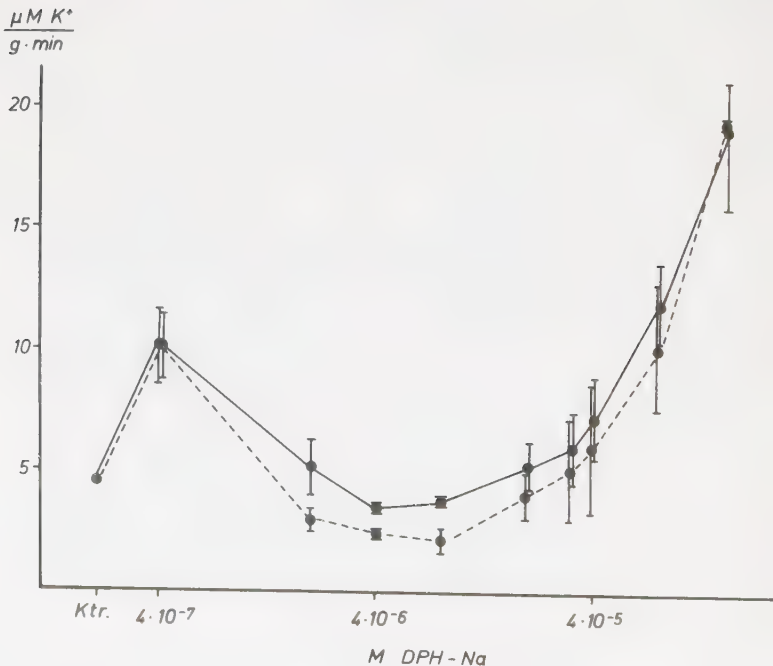


Abb. 2

Kaliumnettoaufnahme in das Meerschweinchenherz während des kumulativen Versuchsablaufs. Angegeben sind die Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung in fünf Einzelversuchen.

Ausgezogene Linie: 1 - 3 min nach dem Umschalten
Gestrichelte Linie: Bei Gleichgewichtszustand im Mechanogramm gemessen.

Niedrige DPH-Na-Konzentrationen ($4 \cdot 10^{-7}$ M) führten initial schon zu einer relativ hohen Kaliumnettoaufnahme in die Herzmuskelzelle. Danach konnten die nächst höheren Dosen von DPH-Na die Kaliumaufnahme nicht steigern, sondern führten im Gegenteil zu einer Verminderung der Kaliumnettoaufnahme. Erst wesentlich höhere DPH-Na-Konzentrationen bewirkten wieder eine gesteigerte Kaliumnettoaufnahme. Da für diesen Kurvenverlauf methodische Ursachen (kumulative Applikation) eine Rolle zu spielen schienen, habe ich den Versuchsaufbau in einer zweiten Versuchsreihe abgewandelt (siehe auch Diskussion).

4.1.2.2. Kaliumnettoaufnahme unter DPH-Na in Einzelversuchen

Die Effekte der applizierten Konzentrationen sollten in dieser Serie nicht mehr von vorher gegebenen, niedrigeren Dosen des DPH-Na beeinflußt werden. Deshalb wurde nach dem Kontrollvorlauf immer nur die zu untersuchende Konzentration des DPH-Na angeboten.

Alle Punkte der Abb. 3 stellen demnach Mittelwerte aus Einzelversuchen dar, bei denen dem Meerschweinchenherz nur eine einzige DPH-Na-Konzentration appliziert wurde. Der Kurvenverlauf zeigt, daß hier eine Abhängigkeit zwischen der applizierten DPH-Na-Dosis und der Kaliumnettoverschiebung in der vermuteten Weise besteht. Zwischen den DPH-Na-Konzentrationen $4 \cdot 10^{-7}$ M und $4 \cdot 10^{-6}$ M ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

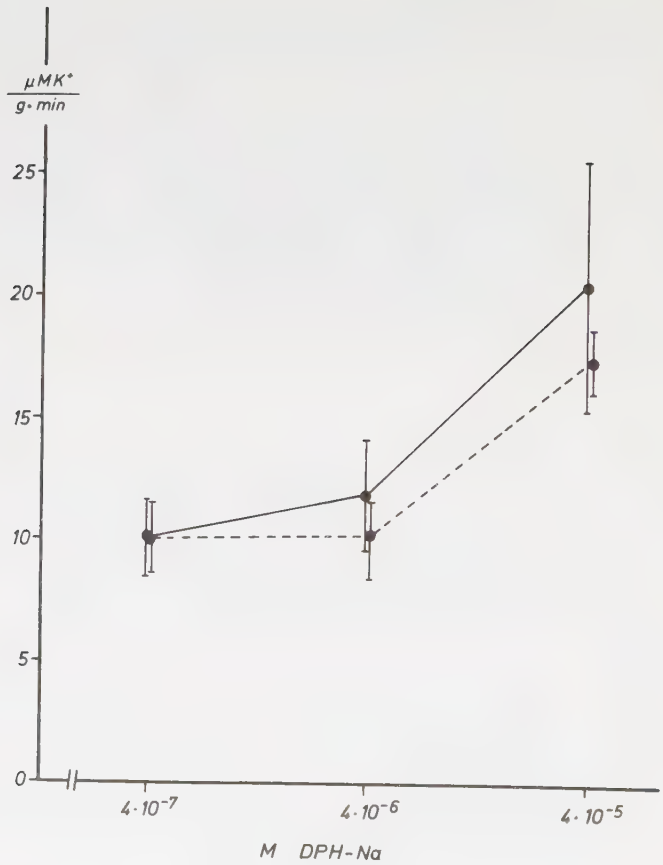


Abb. 3

Kaliumnettoaufnahme in das Meerschweinchenherz in Einzelversuchen. Angegeben sind die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen in je 5 bis 8 Einzelversuchen.

Ausgezogene Linie: Kurz nach Applikation der DPH-Na-Dosis.

Gestrichelte Linie: Am Ende des Versuchs im Gleichgewichtszustand.

4.1.3. Zeitverlauf der Kaliumbilanz unter DPH-Na in Einzelversuchen

Die hier beschriebenen Versuche wurden unter strenger zeitlicher Fixierung des Versuchsablaufes durchgeführt. Es wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten jede Minute dem Perfusat eine Probe entnommen. Dadurch wurde es möglich, aus 20 aufeinanderfolgenden Meßwerten den Mittelwert mit Standardabweichung zu errechnen, um einen Überblick über die durchschnittlich pro Minute erzielten Kaliumnettoverschiebungen zu erhalten. Für diese Versuche wurde die DPH-Na-Konzentration $4 \cdot 10^{-5}$ M und $4 \cdot 10^{-7}$ M benutzt. Auch sollten bei diesen Versuchen die direkten Wirkungen der zu untersuchenden DPH-Na-Konzentrationen auf die Kaliumbilanz geprüft werden, ohne Beeinflussung durch vorher gegebene Substanzen.

Die Abb. 4 zeigt eine signifikante Aufnahme von Kalium innerhalb des Zeitraumes von 20 Minuten. Vor dem Umschalten auf die Wirksubstanz DPH-Na $4 \cdot 10^{-5}$ M war der Herzmuskel 20 Minuten lang mit Kontrolltyrodelösung perfundiert worden. Dabei wurde jede Minute eine Probe des Perfusats zur Kaliumbestimmung gesammelt.

In dem Versuch der Abb. 5 lag die Kaliumaufnahme trotz der um zwei Zehnerpotenzen niedrigeren DPH-Na-Konzentration ($4 \cdot 10^{-7}$ M) im Vergleich zum Versuch der Abb. 4 deutlich über den Kontrollwerten.

Zwischen den Konzentrationen $4 \cdot 10^{-7}$ M und $4 \cdot 10^{-5}$ M bestand keine Konzentrationsabhängigkeit bei der Kaliumnettoaufnahme. Somit konnte eine um zwei Zehnerpotenzen höhere DPH-Na-Konzentration keine verstärkte Kaliumnettoaufnahme im Einzelversuch verursachen.

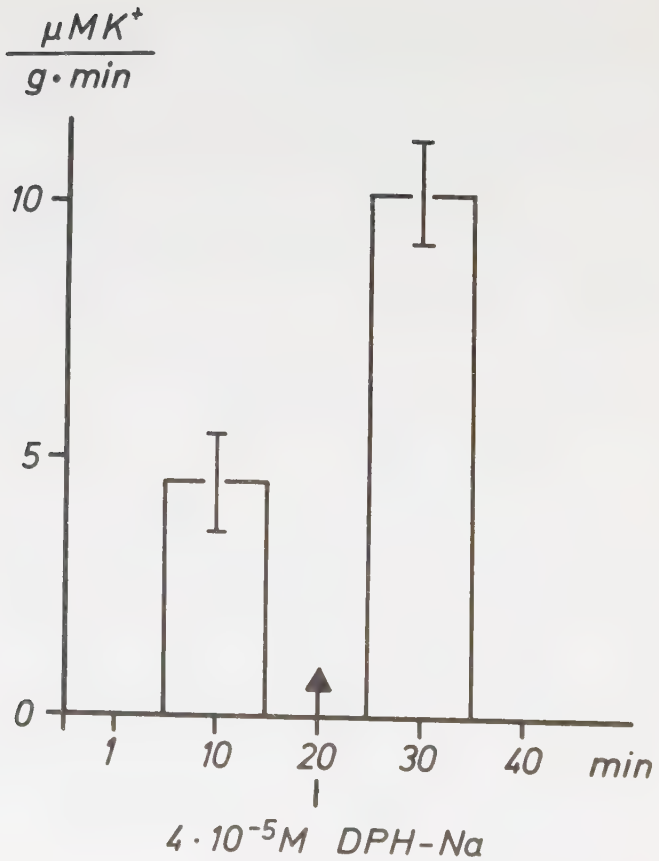


Abb. 4

Durchschnittliche Kaliumaufnahme pro Minute unter Kontrollbedingungen sowie unter der DPH-Na-Konzentration $4 \cdot 10^{-5} M$. Angegeben sind die durchschnittlich pro Minute gemessenen Kaliumnettoverschiebungen, die jeweils über 20 Minuten in einem Einzelversuch gemessen wurden.

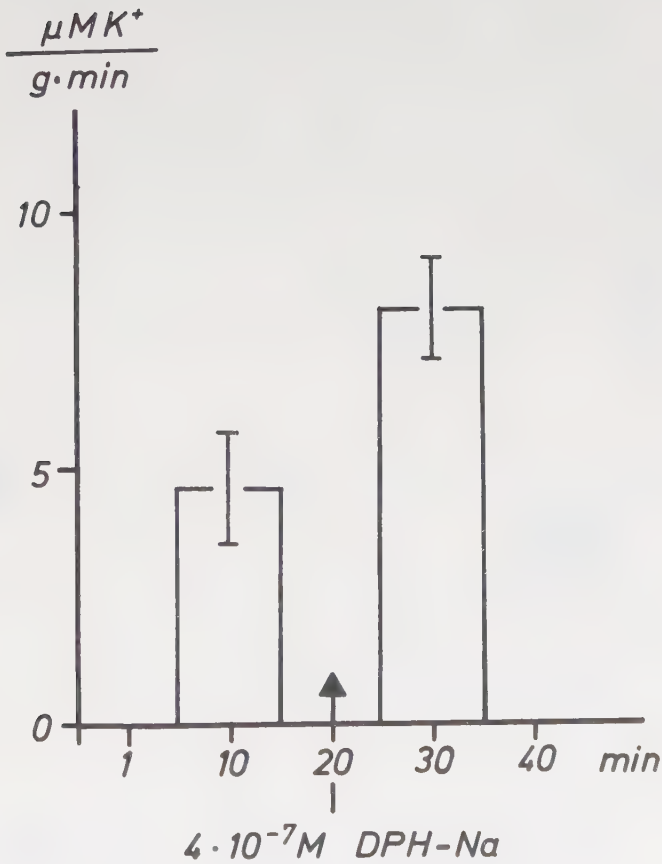


Abb. 5

Durchschnittliche pro Minute gemessene Kaliumaufnahme unter Kontrollbedingungen sowie unter der DPH-Na-Konzentration $4 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ (gleicher Versuchsaufbau wie in Abb. 4).

Bei dem Versuch der Abb. 6 wurde ein Meerschweinchenherzmuskel gewählt, der ausnahmsweise während des Kontrollvorlaufs einen Kaliumnettoverlust aufwies. Nach

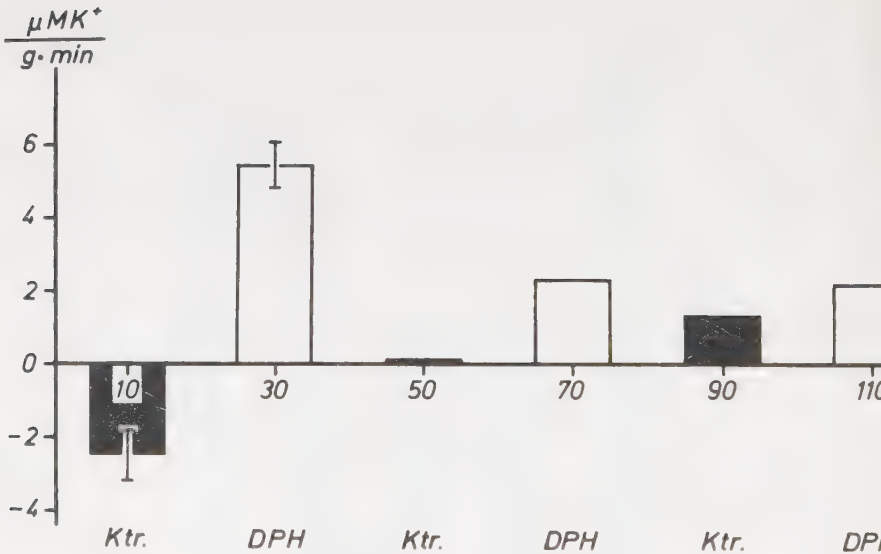


Abb. 6

Durchschnittliche Kaliumnettoverschiebungen im Einzelversuch bei intermittierender DPH-Na-Gabe der Konzentration $4 \cdot 10^{-6}$ M. Angegeben sind die durchschnittlich pro Minute gemessenen Kaliumnettoverschiebungen in der Zeit von 1. bis 19. Minute, 20. bis 39. Minute, 40. bis 59. Minute, 60. bis 79. Minute, 80. bis 99. Minute, 100. bis 119. Minute und deren Standardabweichungen je Versuchsperiode.

dem ersten Umschalten auf DPH-Na kam es zu einer Kaliumnettoaufnahme von ca. $5 \mu\text{M}/\text{g} \cdot \text{min}$. Beim Umschalten auf die Kontrolltyrodelösung wurde in der 40. bis

59. Minute in der Gesamtbilanz eine geringe Kaliumaufnahme erreicht, erneutes Umschalten auf DPH-Na verursachte eine deutliche Kaliumnettoaufnahme von ca. $2 \mu\text{M/g} \cdot \text{min}$. Der Gesamtverlauf der Kaliumverschiebungen läßt erkennen, daß initial nach dem Kontrollvorlauf mit Tyrodelösung nach dem ersten Umschalten auf DPH-Na die höchste Kaliumaufnahme gemessen werden konnte. Die beiden nachfolgenden Versuchsperioden mit DPH-Na zeigten eine geringere Kaliumaufnahme. Interessant ist aber die Tatsache, daß auch in den dazwischengeschalteten Kontrollen mit Tyrodelösung ein Anstieg der Kaliumnettoaufnahme zu verzeichnen war.

4.2. Versuche mit Strophanthin ohne und mit DPH-Na

4.2.1. Wirkung auf das Mechanogramm

Zunächst wurde die Dosiswirkungskurve von Strophanthin durch sechs Einzelversuche aufgestellt (Abb. 7). Der stärkste positiv inotrope Effekt wurde mit $8 \cdot 10^{-7}$ M Strophanthin (im kumulativen Versuchsaufbau) erzielt. Einer der Muskeln reagierte schon bei $5 \cdot 10^{-7}$ M Strophanthin toxisch, ein anderer tolerierte noch die Strophanthinkonzentration 10^{-6} M.

Die Dosiswirkungskurve von Strophanthin (Abb. 7) wiederholte ich mit den Zusätzen DPH-Na $4 \cdot 10^{-6}$ M und $4 \cdot 10^{-5}$ M. Dabei ließ sich in den Kontrollen der für die Substanz spezifische negativ inotrope Effekt beobachten, der bereits aus Abb. 1 bekannt ist. Im kumulativen Versuchsaufbau wurden nun ansteigende Dosen von Strophanthin appliziert. Der positiv inotrope Effekt vollzog sich bei den drei Kurven von unterschiedlichem Ausgangsniveau.

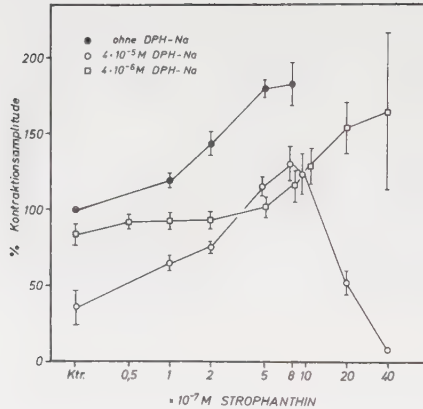


Abb. 7

Kumulative Dosiswirkungskurve von Strophanthin (in % des Ausgangswertes) im Vergleich zu zwei Kurven, die nach Zugabe von DPH-Na zustande kamen.

Angegeben sind die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen.

Ohne DPH-Na: 6 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-5}$ M: 5 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-6}$ M: 8 Versuche

Der Anstieg der Dosiswirkungskurve von Strophanthin bei Anwesenheit von $4 \cdot 10^{-6}$ M DPH-Na verlief bis ca. $5 \cdot 10^{-7}$ M Strophanthin sehr flach und erst bei höheren Strophanthin-Konzentrationen entsprach die Steigung der Kurve der Kontrollkurve. Dieser Effekt wurde jedoch erst durch eine um ca. eine Zehnerpotenz höhere Strophanthin-Konzentration erzielt. Der durch Strophanthin hervorgerufene positiv inotrope Effekt war in beiden Kurven etwa gleich groß. Eine Gegenüberstellung beider Kurven verdeutlicht, daß unter

der Gabe von DPH-Na in der Konzentration $4 \cdot 10^{-6}$ M höhere Strophanthin-Konzentrationen toleriert werden.

Bei Applikation von DPH-Na $4 \cdot 10^{-5}$ M betrug der negativ inotrope Effekt im Vergleich zur Kontrollkurve ca. 65 %. Zwar konnten die toxischen Auswirkungen hoher Digitalisdosen sicher verhindert werden, die Verminderung der Kontraktionsamplitude betrug aber stets ca. 60 % im Vergleich zur Kontrollkurve. Bei sehr hohen, unter Kontrollbedingungen schon toxischen Strophanthin-Konzentrationen, fiel die Kurve sogar wieder steil ab, ohne daß die üblichen toxischen Zeichen im Mechanogramm (Arrhythmien, AV-Blocks) auftraten.

4.2.2. Wirkung auf die Kaliumbilanz

Parallel zu den drei Dosiswirkungskurven wurden die Kaliumbilanzkurven ermittelt (Abb. 8). In den Kontrollvorläufen wurde schon der Zusammenhang zwischen DPH-Na-Konzentrationen und Kaliumnettoaufnahmen in die Herzmuskelzellen deutlich.

Unter der Gabe der höchsten DPH-Na-Konzentration konnte auch die höchste Kaliumnettoaufnahme beobachtet werden (initial $17 \mu\text{M/g} \cdot \text{min}$). Nach Gabe von ansteigenden Strophanthin-Konzentrationen trat am Versuchsende ein geringer Kaliumnettoverlust auf. Ein Vergleich der Kurven in Abb. 8 zeigt aber deutlich, daß unter der DPH-Konzentration $4 \cdot 10^{-5}$ M die Kaliumnettoaufnahme immer höher und der Kaliumnettoverlust immer geringer ist als in den beiden Vergleichskurven. Bei der niedrigeren DPH-Na-Konzentration ($4 \cdot 10^{-6}$ M) liegt die initiale Aufnahme zunächst höher als bei den Kontrollen (ohne DPH-Na), fällt dann aber vorübergehend unter diese Werte ab. Ein starker Kaliumverlust tritt aber erst bei $4 \cdot 10^{-6}$ M Strophanthin auf. Berücksichtigt man die in Abb. 7 dargestellten Befunde, so tritt

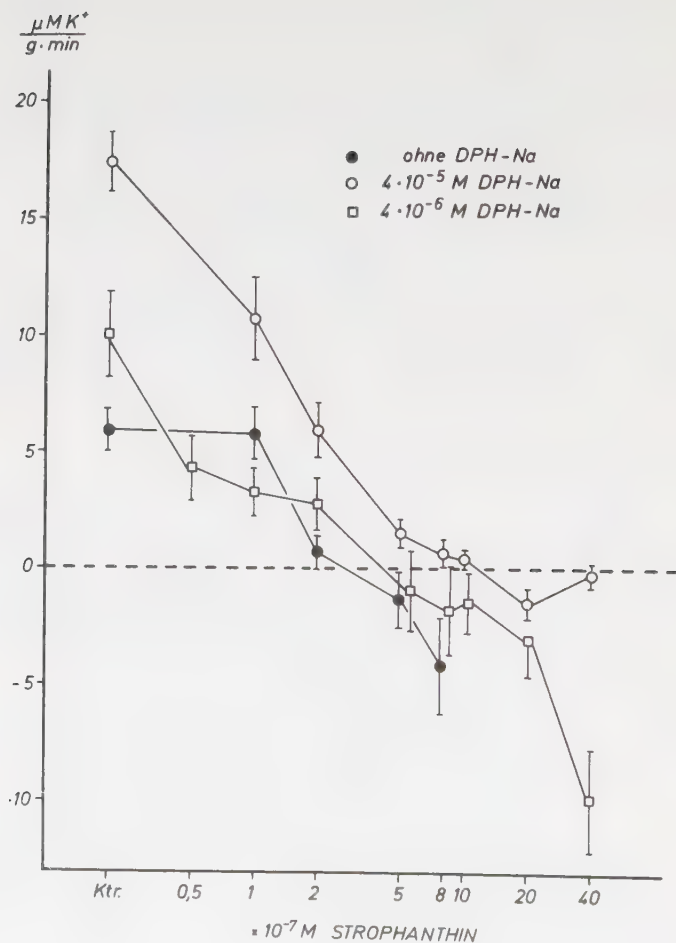


Abb. 8

Kaliumnettobilanzkurven ermittelt im kumulativen Versuchsaufbau mit Strophanthin im Vergleich mit zwei Kurven, die nach Zugabe von DPH-Na zustande kamen.

Angegeben sind die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen.

Ohne DPH-Na: 6 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-5}$ M: 5 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-6}$ M: 8 Versuche

gleichzeitig mit der Verschiebung des therapeutischen Bereiches der Strophanthinwirkung bei DPH-Na-Gabe ein verzögerter Kaliumverlust im praetoxischen Bereich auf.

Insgesamt zeigen die drei Kurven, daß bei Anwesenheit von DPH-Na die gesamte Kaliumbilanz zur Nettoaufnahme hin verschoben ist und daß eine Dosisabhängigkeit von DPH-Na festzustellen ist. Die bei allen Versuchen zu beobachtende Verminderung der Kaliumnettoaufnahme im Laufe der Versuche wird Gegenstand von Erörterungen in der Diskussion sein.

4.3. Wirkung von DPH-Na auf die Toxizität von Strophanthin

4.3.1. Verschiebung der Toxizitätsgrenze von Strophanthin bei Vorbehandlung mit DPH-Na

Die Verschiebung der Toxizitätsgrenze von Strophanthin durch DPH-Na hat große praktische Bedeutung. Um im Versuch darüber eine Aussage zu gewinnen, wurden die gerade noch vom Meerschweinchenherzmuskel tolerierten Strophanthin-Konzentrationen aus verschiedenen Versuchsreihen ermittelt (Abb. 9). Die nächsthöhere Strophanthin-Konzentration war stets toxisch.

Die wichtigste Aussage der Abb. 9 besteht darin, daß bei 10^{-6} M Strophanthin bereits alle Meerschweinchenherzmuskel der Kontrollgruppe toxisch geschädigt waren, während alle Präparate unter DPH-Na-Zusatz noch keine toxischen Schädigungszeichen aufwiesen. Bei den Versuchen mit DPH-Na fällt auf, daß die niedrigere DPH-Na-Konzentration im Perfusat den Meerschweinchenherzmuskel besser gegenüber den toxischen Wirkungen von Strophanthin zu schützen vermochte als die höhere DPH-Na-Konzentration.

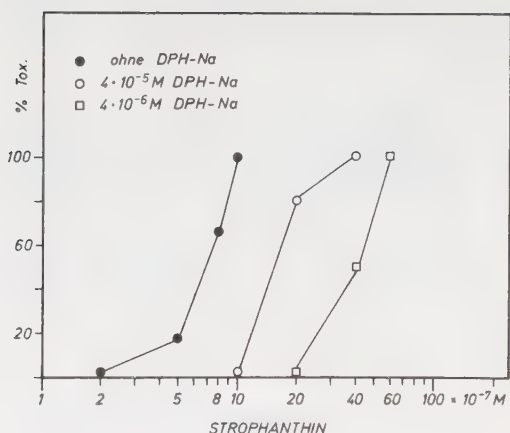


Abb. 9

Relative Häufigkeit toxischer Wirkungen von Strophanthin gemessen im kumulativen Versuchsaufbau mit und ohne DPH-Na-Anwesenheit. Angegeben ist die prozentuelle Häufigkeit toxisch irreversibel geschädigter Herzmuskeln.

Ohne DPH-Na: 6 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-5}$ M: 5 Versuche

DPH-Na $4 \cdot 10^{-6}$ M: 8 Versuche

4.3.2. Aufhebung der Strophanthintoxizität durch Gabe von DPH-Na

Zur Kontrolle der DPH-Na-Wirkung wurden fünf durch Strophanthin toxisch geschädigte Meerschweinchenherzmuskel mit DPH-Na haltiger Tyrodelösung perfundiert. Es gelang in allen Fällen wieder regelrechte Kontraktionen zu erzeugen (Tabelle). Die Kontraktionsamplitude war in vier Fällen vermindert, in einem Fall erhöht. Die nach der Reaktivierung vorgenommenen Kaliumkonzentrationsmessungen wiesen auf eine starke Kaliumnettoaufnahme hin. Diese Versuche demonstrieren eben-

falls den engen Zusammenhang zwischen Kaliumnettoaufnahme in den Herzmuskel und der Wiederkehr regelmäßiger Kontraktionen.

Tabelle

Kaliumbilanz und Kontraktionsamplituden nach Reaktivierung von durch Strophanthin geschädigten Meerschweinchenherzmuskeln (I - V) mit DPH-Na

Versuchsbe- dingung	I	II	III	IV	V	
Kaliumaufnahme unter Kontroll- bedingungen	- 3,9 + 3,0	+ 1,1 + 2,0	+ 2,0 + 3,9	+ 9,0 + 5,6	- 1,5 ± 0	$\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{min} \cdot \text{g}}$
Kaliumaufnahme im Stadium des tox. Schadens	- 8,0	- 3,7	- 9,9	- 5,2	- 3,2	$\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{min} \cdot \text{g}}$
Kaliumaufnahme nach DPH-Na	+ 3,0	+10,0	+11,2	+14,5	+ 2,2	$\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{min} \cdot \text{g}}$
DPH-Na-Konzen- tration	$4 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-5}$	$4 \cdot 10^{-5}$	M
Einwirkzeit des DPH-Na	36	48	46	68	22	min
Kontraktions- amplitude unter Standardbeding- ungen (Normalty- rodelösung)	35	62	48	35	50	mm
Max. Kontrak- tionsamplitude nach DPH-Zusatz bei rhythmischen Kontraktionen	46	55	30	15	45	mm
Differenz in %	+31	-11	-37	-57	-10	%

5. Diskussion

Ein Vergleich der Befunde dieser Arbeit mit den Ergebnissen anderer Autoren läßt einige Abweichungen erkennen, die z. T. durch unterschiedliche Versuchsanordnungen bzw. -durchführungen oder durch Verwendung von Herzmuskelpräparaten verschiedener Herkunft (Maus, Katze, Kaninchen usw.) bedingt sein dürften.

5.1. DPH-Na-Wirkung auf die myokardiale Kontraktionskraft

MILLER ET AL. (1970), erwähnen zwar keine Beeinflussung der myokardialen Kontraktionskraft nach DPH-Na-Applikation, dennoch findet man bei genauer Durchsicht der Arbeit einen Hinweis auf eine "mäßige Verminderung der Herzfunktion". Da die Versuchsbedingungen, die verwendeten Tierspezies, die Applikationsweise der Substanz und die nervale Versorgung der Herzmuskelpräparate unterschiedlich sind bzw. detaillierte Angaben hierüber fehlen, soll auf einen differenziierten Vergleich der eigenen Befunde mit den Literaturangaben verzichtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen der applizierten DPH-Na-Dosis und der mechanischen Aktivität in einer kumulativen Dosiswirkungskurve ermittelt. Danach besteht eine Abhängigkeit zwischen der applizierten DPH-Na-Dosis und dem negativ inotropen Effekt, in dem auch für die elektrophysiologische Beeinflussung dieser Herzmuskelpräparate erforderlichen Konzentrationsbereich (s. PURI, 1971; GODFRAIND ET AL., 1971). Über eine negativ inotrope Wirkung von DPH-Na berichteten bereits andere Autoren, die z. T. Beziehungen zwischen dem Ausmaß dieses Effektes und der Dosis bzw. Injektionsgeschwin-

digkeit von DPH-Na aufzeigen konnten (z. B. MIXTER ET AL., 1966; VASKO ET AL., 1966; GUPTA ET AL., 1967; KARLINER ET AL., 1967; UNGER ET AL., 1967; SCHERLAG ET AL., 1968; BOYD ET AL., 1969; KATZUNG ET AL., 1970; PURI, 1971).

3.2. DPH-Na-Wirkung auf die myokardiale Kaliumbilanz

Eine Wirkung von DPH-Na auf den Kaliumhaushalt des Herzens im Sinne einer Kaliumnettoaufnahme ist schon seit einigen Jahren bekannt und wurde als Grundlage der antagonistischen Wirkung während der Digitalisvergiftung angesehen (HELLENT ET AL., 1966; SCHERLAG ET AL., 1968). Die vorliegenden Befunde stehen prinzipiell im Einklang mit früheren Beobachtungen über die DPH-Na-Wirkung auf den myokardialen Kaliumhaushalt, doch lassen sich einige Besonderheiten erkennen:

Im kumulativen Versuchsaufbau zeigte die Konzentrationswirkungskurve für die Kaliumbilanz einen paradoxen Verlauf. Die niedrigste DPH-Na-Konzentration verursachte eine relativ hohe Kaliumnettoaufnahme, während die nachfolgenden höheren DPH-Na-Konzentrationen eine relative Abschwächung dieses Effektes bewirkten. Erst wesentlich höhere Konzentrationen, die eine extrem starke negativ inotrope Wirkung ausüben, führten noch zu einer weiteren Steigerung. Bei Messung der Kaliumbilanz im nicht kumulativen Versuchsaufbau wurde zwar kein derartiger biphasischer Verlauf beobachtet, auffallend war jedoch, daß bereits die niedrigste Dosis einen ausgeprägten Effekt aufwies, der jedoch bei Steigerung der Dosierung auf das Zehnfache nicht weiter zunahm. In Übereinstimmung mit diesem Verhalten stehen auch die Beobachtungen über die Wirkung einer intermittierenden Einwirkung von DPH-Na in einem Einzelversuch. Dabei war

nach dem ersten Kontakt eine stärkere Kaliumnettoaufnahme zu verzeichnen als bei den nachfolgenden Kontakten. Offensichtlich besteht eine große Empfindlichkeit der für die Einstellung des intra-extra-zellulären Kaliumgradienten verantwortlichen Prozesse gegenüber relativ niedrigen DPH-Na-Konzentrationen. Dieser Effekt kann über einen weiten Bereich der DPH-Na-Konzentration nicht quantitativ variiert werden, erst bei extrem hoher Dosierung, die eine stark negativ-inotrope Eigenwirkung aufweist, kommt es zu einer weiteren Verbesserung der myokardialen Kaliumbilanz. Zweckmäßigerweise wäre deshalb für die antagonistische Beeinflussung toxischer Digitalis-Wirkungen am Herzen eine relativ niedrige DPH-Na-Konzentration zu wählen, was durch die Kombinationsversuche (siehe 5.4.) auch bestätigt wurde. Über den Mechanismus dieser DPH-Na-Wirkung auf den myokardialen Kaliumhaushalt bestehen unterschiedliche Auffassungen, diskutiert werden eine Beeinflussung der Ionenpermeabilitäten (LÜLLMANN ET AL., 1968), der Transport-ATPase (REPKE, 1963), die allerdings nach Untersuchungen von GODFRAIND (1971) und SPAIN ET AL. (1971) nicht wahrscheinlich sind, sowie eine indirekte Wirkung infolge einer primären Verminderung der Sinusfrequenz (HELFANT ET AL., 1968). Der zuletzt erwähnte Mechanismus kann aufgrund der vorliegenden Befunde ausgeschlossen werden, da die Herzen mit konstanter Frequenz gereizt wurden.

5.3. Strophanthin-Wirkung auf Funktion und Kaliumbilanz des Herzens

Die myokardiale Kaliumbilanz unter dem Einfluß therapeutischer und toxischer Strophanthindosen war schon häufig Ziel von Untersuchungen gewesen (z. B. HELLEMS ET AL., 1956; REGAN ET AL., 1956; RAYNER ET AL., 1957).

VICK, 1961; KLAUS ET AL., 1961; MÜLLER, 1965; SARNOFF ET AL., 1966; HELFANT ET AL., 1968; SCHERLAG ET AL., 1968; LEE ET KLAUS, 1971). Einige beschrieben bereits einen Kaliumnettoverlust unter therapeutischen Strophanthindosen (z. B. SCHREIBER, 1961) und hielten sogar den Kaliumnettoverlust für die Ursache des therapeutischen Effektes der Digitalisglykoside (z. B. HAJDU ET LEONARD, 1959), andere beobachteten erst einen Kaliumnettoverlust bei eingetretenen Schädigungszeichen im Mechanogramm oder kurz davor (z. B. KLAUS ET AL., 1961). Die letztere Beobachtung steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden dieser Arbeit.

Während der Versuche zur Aufstellung der Dosiswirkungskurve von Strophanthin, traten bei allmählicher Steigerung der Strophanthindosis erstmals bei ca. $2 \cdot 10^{-7}$ M Kaliumnettoverluste auf. Unter dieser Konzentration wurde aber bereits eine positiv inotrope Wirkung von 45 % erzielt. Das Auftreten von Kaliumnettoverlust korrelierte im Mechanogramm noch keineswegs mit toxischen Zeichen. Es traten sogar noch erhebliche Steigerungen des positiv inotropen Effektes bei höheren Strophanthindosen auf, wobei gleichzeitig ein noch weiter vermehrter Kaliumnettoverlust zu beobachten war. Bei den höchsten noch tolerierten Strophanthindosen (z. B. 10^{-6} M) war der maximale positiv inotrope Effekt nur zeitlich begrenzt möglich, weil gleichzeitig mit einem ansteigenden Kaliumnettoverlust plötzlich toxische Zeichen im Mechanogramm auftraten, die zum Abbruch der Versuche führten.

Der toxischen Schädigung durch Strophanthin geht also immer eine Phase von Kaliumnettoverlust voraus, aber zwischen dem Ausmaß des positiv inotropen Effektes und des Kaliumnettoverlustes läßt sich keine Beziehung herstellen.

5.4. Kombinierte Anwendung von Strophanthin und DPH-Na

Eine Vielzahl klinischer und einige experimentelle Befunde sprechen für die gute Schutzwirkung von DPH-Na bei Digitalisüberdosierung (MOSEY ET TYLER, 1954; CONN, 1965; BERNSTEIN ET AL., 1965; LANG, 1965; DELIUS, 1966; SCHERLAG ET AL., 1968; LÜLLMANN ET AL., 1968; BIGGER ET AL., 1968; BOYD ET AL., 1969; GODFRAIND, 1970; KATZUNG ET AL., 1970; SPAIN ET CHIDSEY, 1971).

Nach LÜLLMANN ET AL. (1968) erhöht DPH-Na die Letaldosis von Strophanthin von 0,9 mg/kg auf 1,7 mg/kg Körpergewicht an isolierten Meerschweinchenherz- und Vorhofpräparaten. Auch von HANSEN ET WAGNER (1969) wurde die Effektivität von DPH-Na gegenüber Glykosidintoxikation am Katzenherzen bestätigt. Ähnlich gute Erfahrungen werden in den Arbeiten von SPAIN ET CHIDSEY (1971), BOYD ET WILLIAMS (1969), MILLER ET GILMORE (1970), GODFRAIND (1971) sowie KATZUNG ET JENSEN (1970) berichtet. In meinen Versuchen konnte die 50 % Letalitätsgrenze von isolierten Meerschweinchenherzen von der Strophanthinkonzentration $7 \cdot 10^{-7}$ M auf $4 \cdot 10^{-6}$ M erhöht werden (Abb. 9). Diese Verbesserung wurde durch Perfusion mit DPH-Na der Konzentration $4 \cdot 10^{-6}$ M erreicht. Die beiden anderen getesteten Konzentrationen $4 \cdot 10^{-7}$ M und $4 \cdot 10^{-5}$ M boten eine schlechtere Schutzfunktion gegenüber Strophanthin. BIGGER ET AL. (1968) haben bereits gewisse quantitative Beziehungen zwischen der Höhe des Blutspiegels von DPH-Na und dem antiarrhythmischen Effekt beschrieben. Meine Ergebnisse bestätigen diese Befunde, obwohl sich bei der DPH-Na-Konzentration $4 \cdot 10^{-5}$ M eine starke negativ inotrope Wirkung einstellt und dadurch der Schutzeffekt ungünstig überlagert wird.

SCHERLAG ET AL. (1968) beobachteten an digitalisierten Hunden (in vivo) bei DPH-Na-Gabe durch Bestimmung der arteriellen Differenz von Kalium eine Umkehr des vorherbestehenden Kaliumnettoverlustes in eine Kaliumnettoaufnahme. Diese Befunde konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Gleichzeitig wurde ein Rückgang der toxischen Zeichen im Mechanogramm sichtbar. HELFANT ET AL. (1968) berichteten über eine Kaliumaufnahme nach DPH-Na-Gabe, wobei vorher ca. 27 min lang Digitalis gegeben wurde. GODFRAIND (1971) machte eine ähnliche Beobachtung, die er auf eine Verminderung des (passiven) Ionenaustausches zurückführte. Nur MILLER ET GILMORE (1970) fanden, daß keine signifikanten Kaliumverschiebungen unter der Einwirkung von DPH-Na nachweisbar waren. Die Ergebnisse sind möglicherweise durch den speziellen Versuchsaufbau bedingt, da es sich um Versuche in vivo handelte. Ein Ausgleich der geringen arteriellen Kaliumdifferenzen könnte durch Veränderung der Erythrozyten (bzw. anderer Gewebe) verursacht worden sein (siehe auch GERLINGS ET GILMORE, 1968).

Unter DPH-Na wird, wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervorgeht, im kumulativen Versuchsaufbau bei Strophanthingabe der Übergang von Kaliumnettoaufnahme in Kaliumnettoverlust in den Bereich höherer Strophanthindosen verlagert (Abb. 8). Gleichzeitig lag das Auftreten toxischer Zeichen erst im Bereich höherer Strophanthinkonzentrationen. Das kann als Hinweis gewertet werden, daß dem Kalium bei der Wirkungsweise des DPH-Na eine wichtige Rolle zukommt. Der verzögerte Kaliumnettoverlust ist zusammen mit der initial vermehrten Kaliumnettoaufnahme wahrscheinlich die Ursache für den antiarrhythmischen Effekt von DPH-Na.

Zwei weitere Befunde können diese Vorstellung einer Wirkung über Kalium unterstützen: (a) LOWN ET AL. (1951) berichteten, daß unter vermindertem Serumkalium die Digitalisdosis, die Arrhythmien zu erzeugen vermag, deutlich geringer ist. Andererseits gibt es viele klinische Erfahrungen über die Therapie der Digitalisintoxikation mit Kalium. KATZUNG ET JENSEN (1970) berichteten über den Einfluß der extrazellulären Kaliumkonzentration auf die Wirkung des DPH-Na: "Abfallende Kaliumspiegel wirken dem DPH-Na-Effekt entgegen, ansteigende Kaliumspiegel fördern den Effekt der Substanz." Aus diesen Befunden muß der Schluß gezogen werden, daß DPH-Na und Kalium synergistisch wirken oder der DPH-Na-Effekt über die Beeinflussung der myokardialen Kaliumbilanz zustande kommt. (b) Nach LÜLLMANN ET AL. (1968) kann DPH-Na das durch Strophanthin verminderte Membranpotential wieder normalisieren und über eine Hyperpolarisation Extrasystolien beseitigen. Unter zu schneller Injektion kommt es zu Blutdruckabfällen, AV-Blocks I. Grades und sogar Asystolien (CONN, 1965; UNGER ET SKLIAROFF, 1967; KUTT, 1967). Da auch hier Ähnlichkeiten zur Herzwirkung der Kaliumüberdosierung bestehen, kann das als weiterer Hinweis für den Wirkungsmechanismus des DPH-Na gewertet werden.

Eine andere diskutierte Einwirkungsmöglichkeit von DPH-Na bei Digitalisintoxikation wäre eine Veränderung der Gewebsbindung der Digitalisglykoside. Durch Messung mit radioaktiv markiertem Strophanthin konnten GODFRAIND ET AL. (1971) eine solche Wechselwirkung ausschließen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, daß die Beziehungen des myokardialen Kaliumhaushaltes zum therapeutischen und toxischen Effekt von

Strophanthin sich unterscheiden (siehe auch GODFRAIND ET AL., 1971). Im toxischen Bereich von Strophanthin besteht am Meerschweinchenherzmuskel immer ein Kaliumnettoverlust, während unter therapeutischen Dosen kein oder nur ein geringer Kaliumverlust eintritt. Bei Zugabe von DPH-Na tritt immer eine Kaliumnettoaufnahme auf. Es entsteht bei entsprechender Dosierung des DPH-Na kein oder nur ein schwacher negativ inotroper Effekt (Abb. 1, 2, 3). Andererseits läßt sich unter der Gabe einer gleichbleibenden DPH-Na-Konzentration (z. B. $4 \cdot 10^{-6}$ M) im Mechanogramm mit Strophanthin fast die gleiche Steigerung der Kontraktionskraft erzielen (kumulative Dosiswirkungskurve von Strophanthin) wie in den Kontrollen ohne DPH-Na (Abb. 7). Die Dosiswirkungskurve für die inotrope Wirkung von Strophanthin wurde durch DPH-Na um ca. den Faktor 10 in einen höheren Bereich verschoben (Abb. 7), während sich die Dosiswirkungskurve für die Wirkung auf die Kaliumbilanz nicht änderte (Abb. 8). Danach kann der therapeutische Effekt von Strophanthin nicht einfach mit Kaliumnettoverschiebungen erklärt werden (HAJDU ET LEONARD, 1959).

6. Zusammenfassung

An isolierten, perfundierten Meerschweinchenherzen wurde in systematischen Versuchsreihen und Einzelversuchen die Wirkung von DPH-Na auf die Kontraktionskraft und die Kaliumbilanz sowohl bei alleiniger Anwendung als auch in Kombination mit Strophanthin untersucht. Aus den Befunden lassen sich folgende Aussagen gewinnen:

1. Die Substanz DPH-Na wirkt von der Konzentration $4 \cdot 10^{-7}$ M an negativ inotrop auf den Meerschweinchenherzmuskel und führt bei Konzentrationen von $> 1,6 \cdot 10^{-4}$ M zum Herzstillstand.
2. Die Substanz DPH-Na führt bereits in niedrigen Konzentrationen (ab $4 \cdot 10^{-7}$ M) zu einer deutlichen Kaliumaufnahme in die Herzmuskelzelle.
3. Der durch Strophanthin toxisch geschädigte Herzmuskel erleidet einen Kaliumnettoverlust, der schon kurz vor den ersten Toxizitätszeichen im Mechanogramm zu messen ist. Der Kaliumnettoverlust kündigt den bevorstehenden toxischen Schaden an.
4. Auch bei Anwesenheit von DPH-Na entfaltet Strophanthin seinen positiv inotropen Effekt, wenn auch von einem niedrigeren Ausgangswert aus. Die Konzentrationswirkungskurve ist beträchtlich in einen höheren Konzentrationsbereich verschoben, d. h. die positiv inotrope Wirkung von Strophanthin wird durch DPH-Na abgeschwächt. Bei ausreichender Steigerung der Strophanthinkonzentration läßt sich allerdings eine gleichstarke inotrope Wirkung erzielen wie bei Abwesenheit von DPH-Na.
5. Unter der Einwirkung von DPH-Na wird auch die Toxizitätsschwelle von Strophanthin in den Bereich

höherer Strophanthinkonzentrationen verschoben, d. h. unter dem Schutz von DPH-Na können Strophanthindosen appliziert werden, die unter Kontrollbedingungen (ohne DPH-Na) 100 % toxische Wirkung zeigten. Niedrigere DPH-Na-Dosen wirken hierbei besser als höhere.

6. Unter der Einwirkung niedriger DPH-Na-Konzentrationen kommt es im Meerschweinchenherzmuskel zu einer Kaliumaufnahme, die bei weiterer Konzentrationssteigerung über einen weiten Bereich entweder nicht zunimmt (Einzelgaben) oder paradoxerweise wieder abnimmt (kumulative Versuche). Erst sehr hohe DPH-Na-Konzentrationen ($4 \cdot 10^{-5}$ M), die bereits eine erhebliche negativ inotrope Wirkung haben, vermögen die initiale Steigerung der Kaliumaufnahme noch zu übertreffen.
7. Der durch Strophanthin induzierte Kaliumnettoverlust aus dem Meerschweinchenherzen setzt bei DPH-Na-Anwesenheit erst bei höheren Strophanthinkonzentrationen ein als unter Kontrollbedingungen (ohne DPH-Na). Dabei ist jedoch eine Dissoziation der Wirkung von Strophanthin auf die Kontraktionskraft und die Kaliumbilanz zu beobachten. Bei gleichstark ausgeprägter Wirkung auf den myokardialen Kaliumverlust ist bei DPH-Na-Anwesenheit noch keine positiv inotrope Strophanthinwirkung zu verzeichnen, im Gegensatz zu entsprechenden Versuchen bei Abwesenheit von DPH-Na.
8. Durch Gabe von DPH-Na kann ein toxisch geschädigter Herzmuskel wieder einen normalen Rhythmus und eine haemodynamisch wirksame Kontraktionsamplitude annehmen. Gleichzeitig kehrt sich der bestehende Kaliumnettoverlust in eine deutliche Kaliumnettoaufnahme um.

Somit ergeben sich deutliche Beziehungen zwischen dem Verhalten von Funktion und Kaliumhaushalt isolierter Herzen unter dem Einfluß von DPH-Na und Strophanthin. Die Unterschiede in der Wirkung niedriger und hoher DPH-Na-Konzentrationen und die beobachtete Dissoziation zwischen Kaliumhaushalt und Herzfunktion unter dem kombinierten Einfluß von Strophanthin und DPH-Na erlauben jedoch keine Interpretation dieser Befunde im Sinne eines direkten Kausalzusammenhanges, sondern lassen eine komplexere Beziehung vermuten.

7. A n h a n g

Tabelle zu Abb. 1

	DPH-Na- Dosis • 10 ⁻⁶ M	$\bar{x}$ in %	$S\bar{x}$ in %	n	$t_{0,05,n-1} \cdot s_{\bar{x}}$ in %
Kontrolle mit Tyro- delösung	0	100,0	0	5	0
Ansteigen- de DPH-Na- Konzentra- tionen	0,4	94,6	± 1,4	5	± 3,9
	2,0	91,4	± 1,7	5	± 4,7
	4,0	84,8	± 3,8	5	± 10,6
	8,0	78,0	± 3,2	3	-
	16,0	61,4	± 4,4	5	± 12,2
	32,0	46,0	± 6,9	4	± 21,9
	40,0	36,4	± 5,8	5	± 16,1
	80,0	16,7	± 4,4	5	± 12,4
	160,0	3,6	± 0,6	3	-

Tabelle zu Abb. 2

	DPH-Na-Dosis		$\bar{x}$	$S\bar{x}$	n	$t_{0,05,n-1} \cdot s_{\bar{x}}$
	$\cdot 10^{-6} \text{ M}$		in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$	in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$		in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$
Kontrolle mit Tyro- delösung	0	+	4,5	$\pm 1,1$	5	$\pm 3,1$
		+	4,5	$\pm 1,3$	5	$\pm 3,6$
Ansteigen- de DPH-Na- Konzentra- tionen	0,4	+	10,1	$\pm 1,5$	5	$\pm 4,2$
		+	10,1	$\pm 1,4$	5	$\pm 3,9$
	2,0	+	5,2	$\pm 1,1$	5	$\pm 3,1$
		+	3,0	$\pm 0,4$	5	$\pm 1,1$
	4,0	+	3,5	$\pm 0,03$	5	$\pm 0,8$
		+	2,4	$\pm 0,4$	5	$\pm 1,1$
	8,0	+	3,8	$\pm 0,02$	3	-
		+	2,2	$\pm 0,4$	3	-
	20,0	+	5,3	$\pm 1,1$	5	$\pm 3,1$
		+	4,1	$\pm 0,9$	5	$\pm 2,5$
	32,0	+	6,0	$\pm 1,5$	4	$\pm 4,8$
		+	5,1	$\pm 2,2$	4	$\pm 7,0$
	40,0	+	7,2	$\pm 1,6$	5	$\pm 4,5$
		+	6,1	$\pm 2,7$	5	$\pm 7,5$
	80,0	+	11,9	$\pm 1,8$	5	$\pm 5,0$
		+	10,1	$\pm 2,4$	5	$\pm 6,7$
	160,0	+	18,5	$\pm 2,6$	3	-
		+	19,1	-	1	-

Tabelle zu Abb. 3

DPH-Na-Dosis	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	n	$t_{0,05, n-1} \cdot s_{\bar{x}}$
$\cdot 10^{-6}$ M	in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$	in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$		in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$
0,4	+ 10,1	$\pm$ 1,5	5	$\pm$ 4,2
	+ 10,1	$\pm$ 1,4	5	$\pm$ 3,9
4,0	+ 11,8	$\pm$ 2,3	8	$\pm$ 5,5
	+ 10,2	$\pm$ 1,8	8	$\pm$ 4,3
40,0	+ 20,5	$\pm$ 4,0	5	$\pm$ 11,1
	+ 17,4	$\pm$ 1,3	5	$\pm$ 3,6

Tabellen zu Abb. 4 - 6

	DPH-Na-Dosis	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	n	$t_{0,05,n-1} \cdot s_{\bar{x}}$
	$\cdot 10^{-6} M$	in $\frac{\mu M K^+}{g \cdot min}$	in $\frac{\mu M K^+}{g \cdot min}$		in $\frac{\mu M K^+}{g \cdot min}$
<u>Versuchsreihe zu Abb.4:</u>					
Kontrolle mit Tyrodelösung	0	+ 4,5	$\pm 1,0$	10	$\pm 2,3$
DPH-Na-Wirkdosis	40,0	+ 10,1	$\pm 1,0$	10	$\pm 2,3$
<u>Versuchsreihe zu Abb.5:</u>					
Kontrolle mit Tyrodelösung	0	+ 4,6	$\pm 1,1$	10	$\pm 2,5$
DPH-Na-Wirkdosis	0,4	+ 8,1	$\pm 1,0$	10	$\pm 2,3$
<u>Versuchsreihe zu Abb.6:</u>					
Kontrolle mit Tyrodelösung	0	- 2,5	$\pm 0,7$	20	$\pm 1,4$
DPH-Na-Wirkdosis	4,0	+ 5,4	$\pm 0,6$	20	$\pm 1,2$
Kontrolle mit Tyrodelösung	0	+ 0,02	$\pm 0,03$	20	$\pm 0,06$
DPH-Na-Wirkdosis	4,0	+ 2,3	$\pm 0,02$	20	$\pm 0,04$
Kontrolle mit Tyrodelösung	0	+ 1,3	$\pm 0,02$	20	$\pm 0,04$
DPH-Na-Wirkdosis	4,0	+ 2,1	$\pm 0,01$	20	$\pm 0,02$

Tabelle zu Abb. 7

	Stroph. Konz. $\cdot 10^{-7}$ M	$\bar{x}$ in %	$S\bar{x}$ in %	n	$t_{0,05,n-1} \cdot s_{\bar{x}}$ in %
DPH-Na-Konz. $4 \cdot 10^{-5}$ M	0	56,4	$\pm 3,7$	5	$\pm 10,3$
	1,0	64,6	$\pm 4,4$	5	$\pm 13,6$
	2,0	75,0	$\pm 2,9$	5	$\pm 8,1$
	5,0	115,2	$\pm 5,4$	5	$\pm 15,0$
	8,0	130,2	$\pm 11,0$	5	$\pm 30,6$
	10,0	123,0	$\pm 14,0$	5	$\pm 39,0$
	20,0	52,8	$\pm 6,9$	5	$\pm 19,2$
	40,0	8,2	$\pm 1,4$	5	$\pm 3,9$
DPH-Na-Konz. $4 \cdot 10^{-6}$ M	0	90,7	$\pm 3,5$	7	$\pm 8,6$
	0,5	91,8	$\pm 4,7$	8	$\pm 11,2$
	1,0	92,1	$\pm 4,9$	8	$\pm 11,5$
	2,0	93,5	$\pm 6,0$	8	$\pm 14,3$
	5,0	101,1	$\pm 8,2$	8	$\pm 19,3$
	8,0	116,3	$\pm 12,5$	8	$\pm 29,5$
	10,0	128,5	$\pm 13,6$	8	$\pm 32,0$
	20,0	153,1	$\pm 17,0$	8	$\pm 40,0$
	40,0	164,3	$\pm 51,0$	3	-
Kontrolle ohne DPH-Na	0	100,0	± 0	6	± 0
	1,0	119,0	$\pm 3,8$	6	$\pm 9,8$
	2,0	143,0	$\pm 8,0$	6	$\pm 20,6$
	5,0	179,0	$\pm 5,0$	6	$\pm 12,8$
	8,0	182,0	$\pm 14,7$	6,	$\pm 37,8$
	10,0	185,0	-	1	-

Tabelle zu Abb. 8

	Stroph. Konz.	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	n	$t_{0,05,n-1} \cdot s_{\bar{x}}$
	$\cdot 10^{-7} \text{ M}$	in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$	in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$		in $\frac{\mu\text{M K}^+}{\text{g} \cdot \text{min}}$
DPH-Na-Konz. $4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$	0	+ 17,4	$\pm 1,3$	5	$\pm 3,6$
	1,0	+ 10,7	$\pm 1,8$	5	$\pm 5,0$
	2,0	+ 6,0	$\pm 1,1$	5	$\pm 3,1$
	5,0	+ 1,5	$\pm 0,6$	5	$\pm 1,7$
	8,0	+ 0,6	$\pm 0,4$	5	$\pm 1,1$
	10,0	+ 0,4	$\pm 0,3$	5	$\pm 0,8$
	20,0	- 1,5	$\pm 0,6$	5	$\pm 1,7$
	40,0	- 0,2	$\pm 0,4$	5	$\pm 1,1$
DPH-Na-Konz. $4 \cdot 10^{-6} \text{ M}$	0	+ 10,2	$\pm 1,8$	8	$\pm 4,2$
	0,5	+ 4,3	$\pm 1,4$	7	$\pm 3,4$
	1,0	+ 3,3	$\pm 1,0$	8	$\pm 2,4$
	2,0	+ 2,8	$\pm 1,3$	7	$\pm 3,2$
	5,0	- 0,9	$\pm 1,7$	8	$\pm 4,0$
	8,0	- 1,8	$\pm 1,9$	8	$\pm 4,5$
	10,0	- 1,5	$\pm 1,8$	8	$\pm 4,2$
	20,0	- 3,0	$\pm 1,6$	8	$\pm 3,8$
	40,0	- 9,8	$\pm 2,2$	8	$\pm 5,2$
Kontrolle ohne DPH-Na	0	+ 5,9	$\pm 0,9$	6	$\pm 2,4$
	1,0	+ 5,8	$\pm 1,1$	6	$\pm 2,8$
	2,0	+ 0,7	$\pm 0,6$	6	$\pm 1,5$
	5,0	- 1,2	$\pm 1,0$	6	$\pm 2,6$
	8,0	- 4,1	$\pm 2,0$	4	$\pm 6,2$
	10,0	- 8,0	-	1	-

8. Literaturverzeichnis

- 1 ADAMSKA-DYNIEWSKA H.:
The effect of Diphenylhydantoin Sodium given with
Cardiac Glycosides on the left ventricular systole
dynamics
Polish Medical Journal 9, 304; 1970
- 2 BERNSTEIN H., GOLD H., LONG T. W., PAPPELBAUM S. T.,
BOSIKA V., CORDAY E.:
Sodium Diphenylhydantoin in the treatment of recur-
rent cardiac arrhythmias
J. Amer. med. Ass. 191, 695; 1965
- 3 BIGGER J. T. (Jr.), SCHMIDT D. H., KUTT H.:
The relationship between the antiarrhythmic effect and
the plasma level of Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin)
Proc. N. Y. Acad. Sci. 42, 1039; 1966
- 4 BIGGER J. T., SCHMIDT D. H., KUTT H.:
Relationship between the plasma level of Diphenylhy-
dantoin Sodium and its cardiac antiarrhythmic effects
Circulation 38, 363; 1968
- 5 BOYD D. L., WILLIAMS J. F.:
The effect of Diphenylhydantoin (Dilantin) on the po-
sitive inotropic action of ouabain
Amer. J. Cardiol 23, 712; 1969
- 6 CONN R. D.:
Diphenylhydantoin Sodium in cardiac arrhythmias
New Engl. J. Med. 272, 277; 1965
- 7 DELIUS W.:
Diphenylhydantointherapie bei Herzrhythmusstörungen
Med. Klin. 61, 1836; 1966
- 8 GATTENLÖHNER W., SCHNEIDER K. W.:
Die Beeinflussung der Haemodynamik durch Diphenylhy-
dantoin
Münch. med. Wschr. 49, 2561; 1969

- 9 GERLINGS E. D., GILMORE J. P.:
Continuous potassium balance analysis in dog heart
J. Appl. Physiol. 25, 316; 1968
- 10 GODFRAIND T., LESNE M., POUSTI A.:
The action of Diphenylhydantoin upon drug binding,
ionic effects and inotropic action of ouabain
Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 191, 66; 1971
- 11 GUPTA D. N., UNAL M. O., BASHOUR F. A., WEBB W. R.:
Effects of Diphenylhydantoin (Dilantin) on peripheral and coronary circulation and myocardial contractility in the experimental animal
Dis. Chest 51, 248; 1967
- 12 HAJDU S.:
Mechanism of staircase and contracture of ventricular muscle
Amer. J. Physiol. 174, 371; 1953
- 13 HAJDU S., LEONARD E.:
The cellular basis of cardiac glycoside action
Pharmacol. Rev. 11, 173; 1959
- 14 HAJDU S., SZENT-GYÖRGYI A.:
Action of digitalis glycosides on isolated frog heart
Amer. J. Physiol. 168, 171; 1952
- 15 HANSEN H. W.:
Therapie digitalisbedingter Rhythmusstörungen des Herzens mit Diphenylhydantoin
Med. Klin. 65, 101; 1970
- 16 HARRIS A. S., KOKERNOT R. H.:
Effects of Diphenylhydantoin Sodium (Dilantinsodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction
Amer. J. Physiol. 163, 505; 1960

- 17 HELFANT R. H., RICCIUTTI M. A., SCHERLAG B. J., DAMATO A. N.:
Effect of Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin) on myocardial A.-V.-potassium difference
Amer. J. Physiol. 214, 880; 1968
- 18 HELLEMS H. K., REGAN T. J., TALMERS F. N., CHRISTENSEN R. C., WADA T. J.:
The mode of action of acetyl strophanthidin on the failing human heart
J. Clin. Invest. 35, 710; 1956
- 19 HOLLAND W. C.:
Distribution of Na^+ and K^+ in various regions of isolated rabbit atria
Amer. J. Physiol. 198, 1223; 1960
- 20 KARLINGER J. S.:
Intravenous Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin) in cardiac arrhythmias
Dis Chest 51, 256; 1967
- 21 KATZUNG B. G., JENSEN R. A.:
The depressant action of Diphenylhydantoin on electrical and mechanical properties of isolated rabbit and dog atria: Dependence on sodium and potassium
Amer. Heart J. 80, 80; 1970
- 22 KLAUS W., KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.:
Über den Zusammenhang zwischen positiv inotroper Wirkung von Digitoxigenin, Kaliumflux und intrazellulären Ionenkonzentrationen im Herzmuskel
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. und Pharmak. 242, 480; 1962
- 23 KLAUS W.:
Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside
Z. Naturwiss.-med. Grundlagenforsch. 2, 43; 1964
- 24 KUTT H.:
Intravenous use of Diphenylhydantoin Sodium
J. Amer. med. Ass. 201, 200; 1967

- 25 LANG T. W., BERNSTEIN H., BARBIERI F., GOLD H., COR-
DAY E.:
Digitalis toxicity
Arch. intern. Med. 116, 573; 1965
- 26 LEE K. S., KLAUS W.:
The subcellular basis for the mechanisms of inotropic
action of cardiac glycosides
Pharm. Rev. 23, 193; 1971
- 27 LEE K. S., YU D. H., LEE D. J., BERNSTEIN R.:
The influence of potassium and calcium on the effect
of ouabain on cat papillary muscles
J. Pharmacol. exp. Ther. 132, 139; 1961
- 28 LOWN B., SALZBERG H., ENSELBERG C. D., WESTON R. B.:
Interrelationships between potassium metabolism and
digitalis toxicity in heart failure
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 76, 797; 1951
- 29 LÜLLMANN H., WEBER R.:
Über die Wirkung von Phenytoin auf Digitalis-bedingte
Arrhythmien
Ärztl. Forsch. XXII, 49; 1968
- 30 MERRIT H. H., PUTMAN T. J.:
Sodium Diphenylhydantoin in treatment of convulsive
disorders
J. Amer. med. Ass. 111, 1068; 1938
- 31 MILLER D. T., GILMORE J. P.:
Influence of Diphenylhydantoin on the inotropic and
potassium losing effects of acetyl strophanthidin
Amer. Heart J. 80, 223; 1970
- 32 MIXTER C. G., III, MORAN J. M., AUSTEN W. G.:
Cardiac and peripheral vascular effects of Diphenyl-
hydantoin Sodium
Amer. J. Cardiol 17, 532; 1966

- 33 MOSEY L. D., TYLER M. D.:
The effect of Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin),
procaine hydrochloride, procaine amide hydrochloride
and quinidine hydrochloride upon ouabain-induced ven-
tricular tachycardia in unanaesthetized dogs
Circulation 10, 65; 1954
- 34 MÜLLER P.:
Ouabain effects on cardiac contraction, action
potential and cellular potassium
Circulation Res. 17, 46; 1965
- 35 NAYLER W. G., MC INNES I., SWANN J. B., RACE D., CAR-
SON V., LOWE T. E.:
Some effects of Diphenylhydantoin and propranolol on
the cardiovascular system
Amer. Heart J. 75, 83; 1968
- 36 NITSCH K. KARG F.:
Herzrhythmus und Hirnfunktion
Med. Welt 37, 1933; 1964
- 37 PURI P. S.:
The effect of Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin) on
myocardial contractility and hemodynamics
Amer. Heart J. 82, 62; 1971
- 38 RAINES A., LEVITT B.:
The failure of Diphenylhydantoin to influence the beta-
adrenergic receptor of the heart
Arch. int. Pharmacodyn. 172, 435; 1968
- 39 RAYNER B., WEATHERALL M.:
Digoxin, ouabain and potassium movements in auricles
Brit. J. Pharmacol. 12, 371; 1957
- 40 REGAN T., CHRISTENSEN R. C., WADA T., TALMERS F. N.,
HELLEMS H. K.:
Myocardial response to acetyl strophanthidin in con-
gestive heart failure: A study of electrolytes and
carbohydrate substances
J. clin. Invest. 38, 306; 1959

- 41 REITER M.:
Wirkungen von Frequenz, Natriumentzug und Strophanthin auf Kontraktionskraft und Alkaligehalt des Herzmuskels
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 227, 300; 1956
- 42 REPKE K.:
Influence of cardioactive principles on pump ATPase
Proc. intern. Pharmacol. Meeting, 1st 3, 47; 1963
- 43 SARNOFF S. J., GILMORE J. P., MC DONALD R. H.:
Relationship between myocardial K^+ balance, O_2 consumption and contractility
Amer. J. Physiol. 211, 361; 1966
- 44 SCHERLAG B. J., HELFANT R. H., RICCIUTTI M. A., DAMATO A. N.:
Dissociation of the effects of digitalis on myocardial potassium flux and contractility
Amer. J. Physiol. 215, 1288; 1968
- 45 SCHREIBER S. S., ORATZ M., ROTHSCILD M. A.:
Effect of ouabain on potassium exchange in the mammalian heart
Amer. J. Physiol. 200, 1055; 1961
- 46 SPAIN R. C., CHIDSEY C. A.:
Myocardial Na^+/K^+ adenosine triphosphatase activity during reversal of ouabain toxicity with Diphenylhydantoin
J. Pharmacol. exp. Ther. 179, 196; 1971
- 47 SZENT-GYÖRGYI A.:
Chemical physiologie of contraction in body and heart muscle
Acad. Inc. Publishers; 1953
- 48 UNGER A. H., SKLAROFF H. J.:
Fatalities following intravenous use of sodium Diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias
J. Amer. med. Ass. 200, 333; 1967

- 49 VASKO J. S., ELKINS R. C., FOGARTY T. J., MORROW A. G.:
Effects of Diphenylhydantoin on cardiac performance
and peripheral vascular resistance
Surg. Forum 17, 189; 1966
- 50 VICK R. L., KAHN J. B. (Jr.):
The effects of ouabain and veratridine on potassium
movement in the isolated guinea pig heart
J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 389; 1957
- 51 WOODBURY D. M.:
Effects of Diphenylhydantoin in electrolytes and ra-
diosodium turnover in brain and other tissues of nor-
mal, hyponatremic and postical rats
J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 74; 1955

9. Lebenslauf

Am 3. November 1946 wurde ich als Sohn der Eheleute Alois Theobald und Katharina Theobald, geb. Ploch, in Bischofsheim bei Mainz/Rhein geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in meinem Heimatort, wechselte ich 1957 in das Immanuel-Kant-Gymnasium in Rüsselsheim über, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte. Für das Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich im Fach Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Im Frühjahr 1967 bestand ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Herbst 1968 die Ärztliche Vorprüfung. Mit dem Medizinischen Staatsexamen beendete ich am 10. Dezember 1971 mein Universitätsstudium.

Während meiner Medizinalassistentenzeit habe ich 6 Monate auf einer Abteilung für Innere Medizin (St.-Markus-Krankenhaus, Frankfurt/Main), 4 Monate in einer Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Städtische Kliniken, Darmstadt) und 2 Monate im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Darmstadt gearbeitet.

Am 1. März 1973 erhielt ich meine Approbation. Danach war ich als Assistent und Vertreter in einer Landarztpraxis tätig.

Peter Theobald

